



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
LA HEPCIDINA: HORMONA REGULADORA
DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Autor: Laura García Zafra

Tutor: Paz Recio Visedo

Convocatoria: Junio 2017

1.-Resumen:

El hierro es un nutriente imprescindible para el correcto funcionamiento del organismo, y a su vez, un exceso del mismo puede acumularse en las diferentes estructuras tisulares provocando graves lesiones, por lo que su homeostasis está rigurosamente controlada por una serie de moléculas, entre las que destaca la hepcidina, que es una hormona peptídica, de síntesis fundamentalmente hepática, con actividad antimicrobiana. Este péptido hormonal reduce la absorción de hierro a nivel intestinal, debido a que es capaz de unirse e internalizar al transportador de hierro presente en la membrana basolateral de los enterocitos, la ferroportina.. Además, también reduce la movilización del hierro de reserva localizado en las células de Kupffer del hígado, y en los macrófagos del bazo y de la médula ósea, ya que en estas células bloquea a la ferroportina tras unirse a ella. Si no existe una producción adecuada de hepcidina, y se da un exceso de esta hormona peptídica, se desencadena una situación de déficit de hierro que puede desembocar en la aparición de múltiples patologías relacionadas con la carencia de este elemento. Del mismo modo, un defecto de hepcidina puede derivar en una sobrecarga de hierro, llevando a un acumulo del mismo en los tejidos con sus lesiones correspondientes. La síntesis de hepcidina está condicionada fundamentalmente por la cantidad de hierro unido a la transferrina, también se ve influenciada por los estados de hipoxia, infección e inflamación.

Palabras clave: Hierro; hepcidina; ferroportina; anemia; hemocromatosis; transferrina.

2.-Introducción y antecedentes:

El hierro es un elemento esencial para la vida, participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, en la síntesis y degradación de ácidos nucleicos, en la eliminación de sustancias tóxicas, y en las funciones del sistema inmunitario y del sistema nervioso. Sin embargo, su función primordial es la de generar y utilizar la energía necesaria para permitir la supervivencia del organismo, para ello el hierro se encarga del transporte de oxígeno, asociado a la hemoglobina presente en los eritrocitos, y de la transferencia de electrones, procedentes de la oxidación de los macronutrientes dietarios, a la molécula de

oxígeno en la vía de reducción del agua, por medio del sistema de citocromos de la cadena respiratoria, que tiene como fin la producción de ATP. En estado libre el hierro es un componente tóxico, por lo que cobra especial relevancia el mantenimiento de su homeostasis mediante un equilibrio entre la absorción intestinal y el control de reservas, ya que, a diferencia de otros nutrientes, la capacidad del organismo para excretarlo es muy limitada y no está sujeta a ninguna regulación, por lo que el exceso de este metal no puede eliminarse⁽¹⁾. El contenido corporal del hierro, a diferencia del de otros nutrientes, está altamente conservado y, en ausencia de hemorragias o de determinadas situaciones fisiológicas como la gestación, la lactancia y el crecimiento, las pérdidas de hierro son muy reducidas, prácticamente constantes, del orden de 0,98 a 2,4 mg/día y no están sujetas a ningún tipo de regulación. La incapacidad del organismo de eliminar el exceso de hierro lleva a un acumulo del mismo, y por consiguiente a una lesión de tejidos vitales, afectando principalmente al hígado, corazón y páncreas. La cantidad total de hierro de nuestro organismo es, por término medio, de 4 a 5 g, y se encuentra distribuido en tres compartimentos. El primero está constituido por el hierro circulante unido a la transferrina que, cuantitativamente, es muy reducido. El hierro funcional conforma el segundo compartimento, desde un punto de vista cuantitativo es el más importante dado que forma parte de la hemoglobina de los eritrocitos, de la mioglobina y de los citocromos de las mitocondrias, así como de distintas enzimas. Por último, el hierro de depósito en forma de ferritina o hemosiderina origina el tercer compartimento de hierro. Alrededor del 65% del hierro en el organismo está formando parte de la hemoglobina, un 1% formando parte de los diversos compuestos del hemo que favorecen las oxidaciones intracelulares, el 0,1% está combinado con la proteína transferrina en el plasma sanguíneo, y alrededor de un 15 a un 30% se halla depositado principalmente en el sistema retículo endotelial y en las células parenquimatosas del hígado, sobre todo en forma de ferritina⁽²⁾. El hierro en solución puede encontrarse bajo dos estados de oxidación, Fe^{2+} y Fe^{3+} . Debido a que a pH fisiológico el Fe^{2+} se oxida fácilmente a Fe^{3+} , que precipita en forma de hidróxido férrico, existen en el organismo una serie de proteínas encargadas de transportar el hierro dentro de los fluidos biológicos o a través de membranas celulares, para crear un depósito de hierro que esté fácilmente disponible y no sea tóxico.

La principal forma de obtención de hierro es a través de la dieta. El hierro hémico, en forma ferrosa, Fe^{2+} , está presente en alimentos de origen animal, como la carne de vaca, pescado o pollo, vísceras, embutidos con sangre animal y yema de huevo, fundamentalmente. Es soluble y fácilmente absorbible por el intestino. Mientras que el hierro no hémico, en forma férrica,

Fe^{3+} , contenido en alimentos vegetales, como las hortalizas, verduras, legumbres y cereales, precipita en el medio alcalino intestinal, por lo que es difícilmente absorbible y únicamente se absorbe tras haber sido reducido a la forma ferrosa⁽³⁾. Además, el hierro no hémico interacciona con otros componentes presentes en los alimentos que, al formar complejos insolubles en la luz intestinal, disminuyen su absorción. Existen una serie de sustancias como las vitaminas A y C, el ácido cítrico, las proteínas y el ácido láctico que favorecen la absorción de hierro. Por el contrario, el calcio, el fitato y los taninos reducen su absorción.

3.-Objetivos:

3.1.-Objetivo general:

Determinar el papel de la hepcidina en la regulación del metabolismo del hierro.

3.2- Objetivos específicos:

3.2.1.-Describir el mecanismo por el cual la hepcidina bloquea la absorción de hierro.

3.2.2.-Identificar los factores que promueven la síntesis de hepcidina.

4.-Metodología:

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se han consultado los libros de hematología clínica de Sans-Sabrafen y colaboradores, y de Lee R. y colaboradores, así como un manual del tratado de fisiología médica de Guyton y Hall. También se han empleado como fuente de información diversos artículos científicos, mencionados en la bibliografía.

5.-Resultados y discusión:

5.1.-Absorción del hierro:

La absorción del hierro implica el paso de este elemento a través de la membrana apical del enterocito y su posterior transporte al plasma a través de la membrana basolateral.

El hierro hémico se absorbe en el intestino delgado, por difusión pasiva a través de la proteína transportadora de hierro (HFP-1), fundamentalmente en el duodeno y en la primera porción del yeyuno. Ya en el interior del enterocito una hemooxigenasa lo libera del anillo de

protoporfirina, para ser almacenado en forma de ferritina o ser transportado hacia el plasma, según las necesidades del organismo. Mientras que el hierro no hémico, Fe^3 , para poder ser absorbido, se reduce por acción de la oxidoreductasa férrica o citocromo b duodenal (Dcytb). A continuación, el hierro accede al interior del enterocito, ayudado por una proteína transportadora denominada de metales divalentes (DMT1). La proteína transportadora DMT1 no actúa exclusivamente sobre el Fe^{2+} , sino que está integrada en la membrana apical del enterocito y realiza el transporte activo de cualquier catión divalente desde el lumen intestinal a las células de la mucosa. Además, su síntesis está regulada por la reserva celular de hierro, de forma que su concentración aumenta en una situación de déficit de hierro y disminuye en la de sobrecarga^(4,5). La DMT1 también se encuentra en la membrana de los eritroblastos, donde transporta el hierro hacia el interior del citoplasma, para ser posteriormente utilizado en la síntesis de hemoglobina. Una vez dentro del enterocito el hierro pasa al plasma a través de la membrana basolateral, para ello requiere la actuación de dos proteínas: la hefaestina, que es una cuproproteína con actividad oxidasa, y otra transportadora o ferroportina. La hefaestina está localizada exclusivamente a nivel intestinal, y se encarga de transformar el hierro ferroso en hierro férrico, para que pueda unirse a la ferroportina. (Figura 1). La síntesis de la hefaestina, al igual que ocurre con la de la ferroportina, está regulada por la concentración de hierro del organismo, y disminuye ante un exceso del mismo. El hierro, una vez oxidado, pasa al torrente sanguíneo gracias a la proteína ferroportina, la cual se localiza en la superficie basolateral de los enterocitos del duodeno, las células de Kupffer del hígado, y los macrófagos del bazo y médula ósea, así como en el tejido placentario⁽⁶⁾.

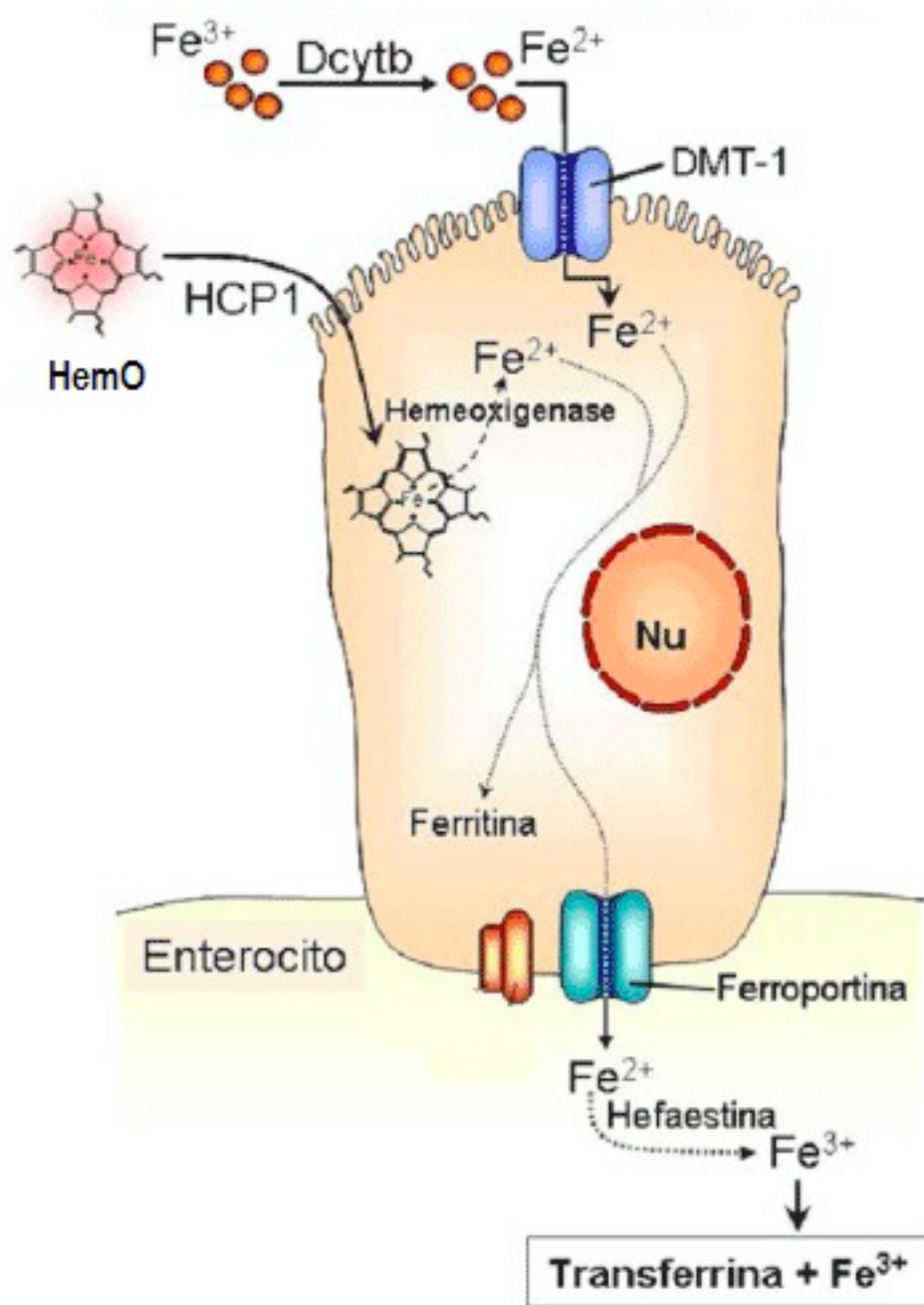


Figura.1. Absorción intestinal de hierro.

5.1.1.- Transporte del hierro en el organismo:

Una vez en sangre el hierro es transportado en su forma oxidada por la transferrina, que es una glucoproteína de síntesis fundamentalmente hepática, aunque también puede ser

sintetizada por células de glándula mamaria, testículo, sistema nervioso central, linfocitos y macrófagos, y cuya vida media en la circulación es de ocho días. La síntesis de la transferrina hepática está regulada por la concentración de hierro intracelular, de forma que cuando ésta disminuye la transferrina plasmática aumenta, con objeto de aprovechar al máximo el hierro circulante. La transferrina fija exclusivamente hierro en estado oxidado, y puede unirse a un máximo de dos átomos de hierro. No todas las moléculas de transferrina del plasma se encuentran saturadas, sino que pueden encontrarse exentas de hierro, en cuyo caso reciben el nombre de apotransferrina. También pueden unirse a un único átomo de hierro, denominándose monotransferrina, o bien pueden estar saturadas, en este último caso reciben el nombre de bitransferrina. La proporción de cada una de estas tres formas de transferrina depende de la cantidad de hierro del organismo, en situaciones de déficit de hierro predominan las formas apoferritínicas, mientras que en estados de sobrecarga férrica predominan las biferritínicas. La transferrinemia hace referencia a la concentración plasmática de transferrina, e indica la cantidad de hierro que es capaz de fijar esta proteína o capacidad de saturación de la transferrina (CST). Teniendo en cuenta que todo el hierro circulante se halla fijado a la transferrina, y que en un individuo normal la concentración de hierro plasmático oscila entre 50 y 149 mg/dL, sólo el 30-35% de la transferrina circulante se encuentra saturada por el hierro. El índice de saturación de la transferrina (IST) señala el grado de saturación de la transferrina por el hierro, y se obtiene al relacionar la sideremia, que es la concentración de hierro circulante, con la capacidad de saturación de la transferrina. En sí mismo, el IST constituye un factor que informa sobre la intensidad de la eritropoyesis en relación con el hierro, de forma que ésta disminuye notablemente cuando el IST es inferior al 16%, como ocurre en la anemia ferropénica, que desencadena lo que se conoce como eritropoyesis ferropénica, y cuando el IST es superior al 90% aparece la hemocromatosis o sobrecarga de hierro⁽³⁾, que puede llegar a provocar cirrosis e incluso diabetes. La hemocromatosis es una enfermedad hereditaria, caracterizada por un incremento en la absorción intestinal de hierro, sobrecarga paulatina de los depósitos del mismo y, finalmente, disfunción de múltiples órganos, entre los que destacan el hígado, el corazón, el páncreas y las articulaciones. Para que el hierro pueda acceder al interior celular es necesario que la transferrina se una a su receptor, presente en aquellas células que requieren un mayor aporte de hierro, como los eritroblastos y reticulocitos, así como las que participan en el mecanismo de reutilización del hierro, como es el caso de los hepatocitos⁽³⁾. El receptor de transferrina es una glucoproteína constituida por dos subunidades, cada una de las cuales puede fijar una molécula de transferrina, de forma que es capaz de fijar hasta dos moléculas por unidad de

receptor de transferrina. Cuanto mayor sea el grado de saturación de la transferrina mayor es la afinidad del receptor de transferrina por ésta.

5.1.2.- Depósito del hierro en el organismo:

Las reservas de hierro del organismo se encuentran distribuidas entre los macrófagos del bazo, médula ósea y músculo, también entre los hepatocitos y las células de Kupffer y por último, entre las miofibrillas del músculo. La reserva de hierro en el organismo se produce gracias a la acción de la ferritina, que tiene una vida media de, aproximadamente, unas 60 horas, y cuando hay un exceso de la misma, es captada por los lisosomas, en cuyo interior se degrada la apoferritina, y el núcleo de hierro se transforma en hemosiderina, un compuesto insoluble y amorfo con mayor contenido en hierro que la ferritina. La práctica totalidad de las células del organismo contienen ferritina, especialmente aquellas que desempeñan funciones relacionadas con el hierro, como los hepatocitos, eritroblastos y macrófagos. El cociente ferritina/ hemosiderina varía en función de la naturaleza del tejido y la cantidad de hierro acumulado. Tanto el hígado como el músculo, de naturaleza tisular parenquimatosa, acumulan el hierro de reserva en forma de ferritina, y únicamente en caso de sobrecarga férrica se da un aumento de la hemosiderina. A su vez, la ferritina parenquimatosa, especialmente la del hígado, guarda una relación directa con la capacidad de saturación de la transferrina y mantiene un intercambio bidireccional con el plasma. De esta manera, se mantiene una relación directa entre la ferritina celular y la ferritinemia, de forma que cada $\mu\text{g/L}$ de ferritina plasmática corresponde, aproximadamente, a 8 mg de hierro celular, debido a esta relación se emplea la ferritinemia en la práctica clínica para valorar el estado de los depósitos de hierro. A diferencia de las células parenquimatosas, en los macrófagos, fundamentalmente los de la médula ósea y bazo, así como en las células de kupffer predomina el depósito de hierro en forma de hemosiderina frente al de ferritina, el cual procede del catabolismo hemoglobínico, y es liberado paulatinamente al plasma, donde se une a la transferrina.

Los macrófagos se encargan de destruir los glóbulos rojos envejecidos, y por medio de la hemooxigenasa, que libera el Fe^{2+} del grupo hemo, se puede depositar el hierro reducido en forma de ferritina, o bien puede liberarse en sangre tras haber sido oxidado. El paso del hierro de reserva de los macrófagos y hepatocitos al plasma se realiza también a través de la ferroportina, y requiere la oxidación del hierro ferroso al férrico, mediada por la

ceruloplasmina, y así unirse a la transferrina. (Figura 2). Un déficit de ceruloplasmina o bloqueo de la ferroportina desencadena un estado de sobrecarga férrica, debido a que el hierro se acumula en los depósitos tisulares y no está disponible para la síntesis de hemoglobina. Igualmente una caída de los niveles del hierro de reserva puede implicar la aparición de la anemia.

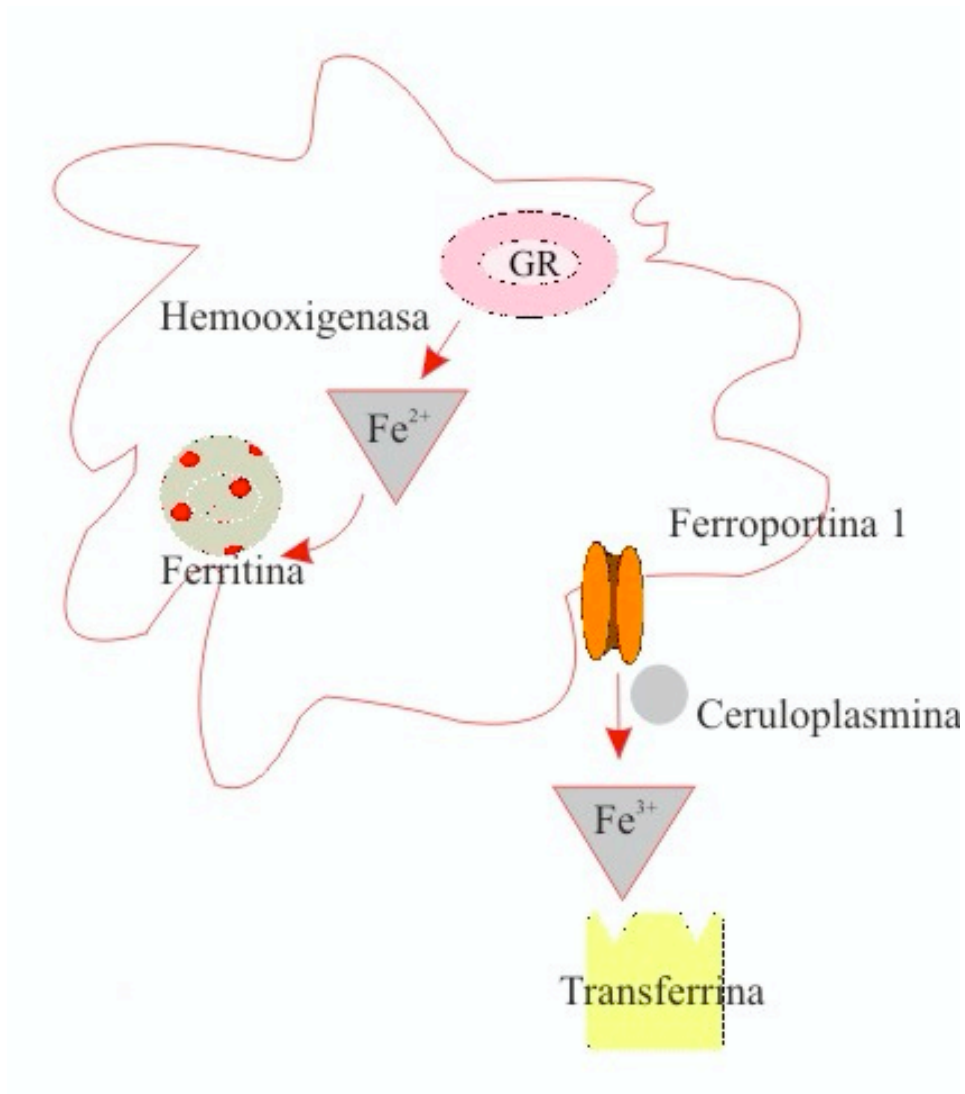


Figura 2. Degradación de los glóbulos rojos y reciclado del hierro por los macrófagos.

5.2.-Regulación de la absorción del hierro:

A pesar de que existen diversas proteínas involucradas en la homeostasis del hierro como DMT1, ferroportina, transferrina, ferritina y hefaestina, la pieza clave en la regulación de la absorción del hierro es la propia concentración de este elemento en el organismo, constituyendo en sí misma una “señal reguladora”. La regulación de la coordinación de los procesos a partir de los cuales dichas proteínas mantienen la homeostasis del hierro corre a cargo de las llamadas proteínas reguladoras del hierro, la IRP1 e IRP2 (Iron Regulatory Protein), que estimulan la síntesis de las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. Investigaciones realizadas por Hamish Munro, así como otros muchos trabajos de investigación han puesto de manifiesto que ante un déficit de hierro la IRP1 o IRP2 presenta la capacidad de unirse con gran afinidad a sitios de respuesta de los RNA mensajeros de la ferritina o de los receptores de transferrina. Tras la unión, se inhibe la síntesis de las cadenas H y L de la ferritina, y, en el caso de los receptores de transferrina, se bloquea la degradación del RNA mensajero que codifica la estructura de los mismos⁽⁷⁾. En la actualidad se ha identificado a IRP1 como una aconitasa citosólica, que ante una baja concentración de hierro en el organismo pierde uno de sus centros de hierro-azufre, deja de funcionar en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, y por tanto en el metabolismo de los hidratos de carbono, y se transforma en un sensor de los niveles de hierro⁽⁸⁾. De forma que, en un estado de ferropenia, induce la síntesis de ferroportina, hefaestina y receptores de transferrina, mientras que bloquea la síntesis de ferritina. Así mismo, una sobrecarga de hierro genera una activación de IRP1, con lo que se induce la síntesis de ferritina, y se impide la de ferroportina, hefaestina y receptores de transferrina. De esta manera el organismo puede responder de la forma más adecuada a los niveles de hierro presentes en el mismo, evitando tanto un defecto como un exceso de este elemento. Es necesario mencionar que las necesidades eritropoyéticas también regulan la absorción de hierro y la distribución del mismo, independientemente del hierro de reserva, de forma que, ante una eritropoyesis ineficaz, aumenta la absorción de hierro.

5.2.1.- Papel de la hepcidina como hormona reguladora del metabolismo de hierro:

Recientemente se ha descubierto la existencia de una hormona peptídica, de síntesis hepática, con actividad antimicrobiana, que actúa como reguladora de la homeostasis del hierro, y que recibe el nombre de hepcidina, acrónimo procedente de los términos en inglés *hepatic*

bactericidal protein, dicho descubrimiento tuvo lugar en la orina humana. Inicialmente se pensaba que la hepcidina se sintetizaba únicamente en el hígado, sin embargo, investigaciones posteriores han demostrado que el gen de la hepcidina, denominado HAMP, también se expresa en tejidos extrahepáticos. Kulaksiz y colaboradores⁽⁹⁾ demostraron que la hepcidina también está presente en las células apicales de los túbulos del riñón de humanos, ratas y ratones, y postularon que esta hormona puede tener una función a nivel del riñón y del tracto urinario. Más adelante, Schwarz y colaboradores⁽¹⁰⁾ evaluaron la expresión y localización de la hepcidina gástrica en ratones y propusieron que la hepcidina se encuentra en gran cantidad en el fondo y en el cuerpo del estómago, y que tanto la interleucina-6 como la infección por *Helicobacter pylori* sobreestiman su expresión. Estos mismos autores observaron que en humanos la expresión de hepcidina gástrica aumentó durante la infección por *Helicobacter pylori* y se normalizó tras su exitosa erradicación, de esta forma concluyeron que esta hormona es un producto de las células parietales del estómago. Estudios posteriores han reportado que la hepcidina se produce en astrocitos y microglías en el cerebro⁽¹¹⁾, posiblemente en la glándula mamaria⁽¹²⁾, así como en macrófagos y adipocitos⁽¹³⁾. Sin embargo, la producción hepática es la más importante y sirve tanto para satisfacer las necesidades de hepcidina del hígado como para enviarla a otras células diana⁽¹⁴⁾, como son los enterocitos duodenales y los macrófagos del tejido retículo endotelial, encargados de la fagocitosis y reutilización del hierro de los eritrocitos senescentes⁽¹³⁾.

La hepcidina desempeña un papel esencial en la absorción de hierro, por lo que se la denomina “hormona reguladora del metabolismo del hierro”, y su capacidad reguladora reside en que es capaz de unirse al único exportador de hierro celular, la ferroportina.

La identificación del mecanismo mediante el cual la hepcidina regula el metabolismo del hierro se atribuye a los trabajos de Nemeth y colaboradores⁽¹⁵⁾, y consiste en la unión entre la ferroportina y la hepcidina para originar un complejo hepcidina-ferroportina, que es encapsulado e internalizado en la célula por una vesícula formada por invaginación de la membrana celular, para ser degradado por la acción de enzimas lisosomales⁽¹⁶⁾. La reducción de la ferroportina por efecto de la hepcidina es mayor en las células de Kupffer del hígado y en los macrófagos del bazo que en las células de los enterocitos duodenales⁽¹⁷⁾. El resultado de este proceso es la reducción de la concentración de ferroportina a nivel de la membrana celular, y en consecuencia, de la exportación de hierro, además al haber menos cantidad de hierro circulante disminuye la adquisición del mismo por la transferrina plasmática (Figura 3). Indirectamente el transporte apical de hierro también se ve afectado por la acción de la hepcidina, ya que la inhibición de la actividad de la ferroportina provoca un aumento de la

concentración de hierro en el interior del enterocito, el cual bloquea el transporte apical del mismo al disminuir la concentración de la proteína transportadora DMT1, como se ha indicado anteriormente.

En consecuencia, es fundamental que la concentración de hepcidina en el organismo se mantenga dentro de los niveles adecuados, ya que un exceso de la misma genera una carencia de hierro, debido a que produce una excesiva degradación de la ferroportina y una reducción de su expresión en la membrana celular, impidiendo el transporte de hierro a través del intestino y la placenta, así como la movilización del hierro de sus depósitos.

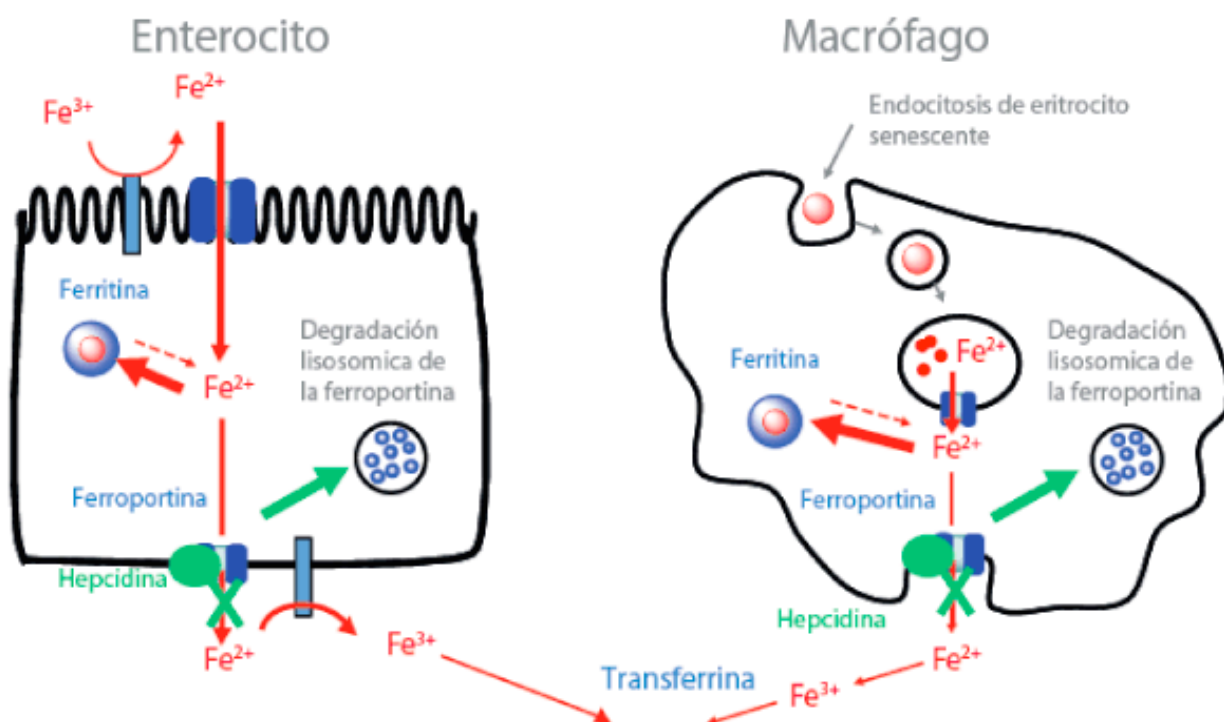


Figura 3. Bloqueo de la liberación de hierro a sangre, consecuencia de la degradación de la ferroportina por acción de la hepcidina.

Tras la actuación de la hepcidina se produce un acumulo del hierro celular, lo que conlleva una reducción del hierro sérico y, por tanto, de la capacidad eritropoyética. Todo ello se traduce en una marcada deficiencia de hierro y anemias, ya que la disponibilidad del hierro para la síntesis de hemoglobina está disminuida. En contraste, un déficit de hepcidina origina una mayor expresión de ferroportina a nivel de la membrana celular, lo que ocasiona un aumento en la absorción del hierro procedente de la dieta y en su recirculación, así como en la salida del hierro de los macrófagos que, desemboca en una sobrecarga del mismo en los

tejidos, ya que aumentan sus niveles circulantes y de depósito. Debido a que se excede la capacidad de la transferrina para transportar hierro, aparece hierro no unido a la transferrina en la circulación, que es captado por el hígado y otros tejidos. Esta situación eventualmente produce hemocromatosis y sus consecuencias en distintos tejidos orgánicos⁽¹⁴⁾.

5.2.2.-Factores que regulan la síntesis de hepcidina:

Actualmente, el modelo más aceptado indica que la producción hepática de hepcidina está regulada por el grado de saturación de la transferrina y el nivel de los receptores de la transferrina 1 y 2 a nivel hepático, de forma que cuando aumenta la relación Bitransferrina/ Receptor de transferrina se induce la expresión de hepcidina. Por el contrario, una disminución de la relación Bitransferrina / Receptor de transferrina inhibe la síntesis de hepcidina, con lo que se restaura la absorción de hierro. Además de responder a la concentración de hierro unido a la transferrina^(18, 19, 20, 21), se ha visto que la síntesis hepática de hepcidina también responde a estímulos inflamatorios e infecciosos, así como a estados de hipoxia.

- Regulación de la síntesis de hepcidina por la inflamación y la infección:

La inflamación participa de forma activa en la homeostasis del hierro, ya que las citoquinas inflamatorias derivadas del proceso infeccioso, así como los lipopolisacáridos presentes en las membranas bacterianas inducen la síntesis de hepcidina⁽²¹⁾, la cual mediante los mecanismos mencionados anteriormente provoca una reducción de los niveles de hierro circulantes, debido a que reduce la absorción intestinal de hierro y produce un secuestro del mismo por parte de los macrófagos y del hígado, lo que desemboca en una disminución del hierro sérico y en un mayor depósito de hierro que puede alcanzar valores alarmantemente elevados, esto genera una situación de anemia e impide que los microorganismos invasores dispongan de hierro en cantidad suficiente para su multiplicación y supervivencia⁽²²⁾. Además, el secuestro celular de hierro promovido por la hepcidina permite la producción de radicales hidroxilo en los macrófagos, cuya finalidad es inhibir el crecimiento de los patógenos⁽²³⁾. Esta situación eventualmente desemboca en la anemia de las enfermedades crónicas, la cual suele debutar en el curso de procesos inflamatorios crónicos que acompañan a enfermedades de diferente naturaleza, cuya característica común es la existencia de un estado inflamatorio^(14,21,22,24). En pacientes de edad avanzada, las enfermedades reumáticas, en especial la polimialgia

reumática o enfermedad de Horton, así como las neoplasias agudas, constituyen las causas más frecuentes de este tipo de anemia. En la actualidad se acepta que este estado patológico deriva de una estimulación en la producción de hepcidina, y el mecanismo que lo desencadena es multifactorial y complejo, ya que, junto a una alteración del metabolismo del hierro, que reduce su disponibilidad para la eritropoyesis, se produce una reducción en la síntesis de eritropoyetina, así como un defecto de la respuesta de los progenitores eritroides a la misma^(25,26), todo ello acompañado de una hemólisis moderada, consecuencia de un aumento de la actividad fagocítica de las células del sistema fagocítico mononuclear. El proceso comienza con la activación de las células del sistema mononuclear fagocítico por antígenos externos al organismo, células neoplásicas, procesos inflamatorios crónicos o alteraciones en el sistema inmunitario. Experimentos en cultivos de células hepáticas han demostrado que la presencia de citoquinas inflamatorias, especialmente IL-6, inducen la expresión de hepcidina, que actúa como una proteína de fase aguda⁽²³⁾. Además, tanto IL-6 como IL-1 estimulan a los granulocitos, lo que implica la liberación de lactoferrina al plasma que conlleva una reducción de la sideremia y por tanto, de la disponibilidad de hierro, ya que la lactoferrina, proteína de tipo transferrina que tiene más afinidad por el hierro que la propia transferrina, sobre todo a pH básico, se une al hierro formando un complejo lactoferrina-hierro y en lugar de transportarlo a las células eritropoyéticas, se dirige a los macrófagos, donde el hierro será interiorizado para ser incorporado a la ferritina, fundamentalmente en los macrófagos del bazo y del hígado. Por su parte, IL-10 modula la expresión del receptor de transferrina y estimula la penetración del complejo hierro-transferrina, mediante el mecanismo transferrina-receptor de transferrina-hierro, permitiendo la entrada de hierro ferroso en los macrófagos.

El acumulo de hierro en el interior de los macrófagos, así como un impedimento en su reutilización, se ven favorecidos por la inhibición de la expresión de la ferroportina, desencadenada por IFN- γ y, probablemente, también por la hepcidina, y por un incremento en la síntesis de ferritina inducida por TNF- α , IL-1, IL-6 E IL-10. Por otra parte, TNF- α genera un efecto hemolítico sobre la membrana eritrocitaria, debido al envejecimiento prematuro que produce en los eritrocitos, esta intensa eritrofagocitosis implica una degradación del grupo hemo, por la cual se libera hierro al torrente circulatorio que será captado por los macrófagos activados, aumentando el contenido en hierro de los mismos⁽²⁷⁾.

-Regulación de la síntesis de hepcidina por la hipoxia:

La hipoxia de carácter agudo inhibe la expresión de hepcidina por la producción de radicales libres de oxígeno, denominados ROS⁽²²⁾. Este tipo de hipoxia es el resultado de estados que cursan con una intervención quirúrgica, como en el caso de las cirugías cardíacas que producen isquemia-reperfusión, también se produce al realizar ejercicio físico intenso y ante traumas que afectan a las vías aéreas, en especial al pulmón. En la hipoxia neonatal también se generan radicales libres de oxígeno. Sin embargo, existen estados de hipoxia de tipo crónico, como los asociados a problemas bronco-pulmonares, insuficiencias cardíacas o anemias en las que el organismo intenta suplir la falta de oxígeno a través de una estimulación de la eritropoyesis. También se observa un aumento de la eritropoyesis en anemias hemolíticas, en hemorragias y en talasemias en las que se producen eritrocitos que presentan una hemoglobina limitada en su función de transportar oxígeno⁽²⁸⁾. Tanto las situaciones que implican un incremento de la eritropoyesis como los estados de hipoxia, provocan un descenso de la producción de hepcidina, que es independiente del depósito de hierro^(22,14,24). Se desconocen los mecanismos específicos que reducen la producción de hepcidina en los estados mencionados anteriormente, aunque se ha propuesto la existencia de un factor inducible por la hipoxia, que es un factor de transcripción presente en todas las células, cuya función es estimular la síntesis de eritropoyetina en el riñón, así como la de transferrina y la de sus receptores⁽²⁹⁾. Este factor también induce la producción de la xantina oxidoreductasa, enzima que, entre otras funciones, favorece la liberación del hierro de los depósitos de ferritina⁽³⁰⁾. Por otra parte, se considera como requisito indispensable la existencia de una médula ósea intacta para que, en estados de anemias que cursan con eritropoyesis aumentada, se pueda reducir la síntesis de hepcidina. Por ello, se piensa que la médula secreta un “factor eritroide” que disminuye la producción de hepcidina de forma proporcional a la actividad eritropoyética, por lo que su producción podría depender de la eritropoyetina^(13,14,24). En las anemias que cursan con hipoxia y eritropoyesis aumentada de los enfermos crónicos la interpretación de los niveles séricos de hepcidina es compleja y puede llevar a error, ya que este tipo de enfermos suelen presentar inflamación, la cual aumenta la síntesis de hepcidina, mientras que tanto la anemia como la hipoxia con eritropoyesis incrementada disminuyen la producción de hepcidina⁽¹⁴⁾.

La determinación analítica de hepcidina podría tener utilidad clínica tanto en el diagnóstico, como en la clasificación de enfermedades asociadas a trastornos del depósito de hierro. Se ha demostrado que el déficit de hepcidina, asociado al del gen HFE, contribuye a la sobrecarga

férrica, y que el restablecimiento de la producción de hepcidina en ratones con el gen HFE inactivado evita el depósito de hierro. Por este motivo, se admite la hipótesis de que la hemocromatosis hereditaria es una enfermedad endocrina en la que una deficiencia en la producción hepática de hepcidina, así como un mal funcionamiento de la misma, provoca una excesiva absorción crónica de hierro a nivel intestinal y, por tanto, una sobrecarga de éste. Como posible tratamiento de las enfermedades de sobrecarga férrica, tanto primarias como secundarias, se podría proponer tanto el uso de hepcidina, como de sus agonistas o sustancias que estimulen su producción. Del mismo modo, en el tratamiento de las anemias inflamatorias, resistentes a la eritropoyetina, se podrían emplear antagonistas de la hepcidina, que revertirían la eritropoyesis inhibida por el bloqueo de hierro⁽³¹⁾. También se ha demostrado un descenso en la expresión de hepcidina al administrar una forma soluble recombinante de hemojuvelina, lo que lleva a un incremento de hierro sérico debido a una movilización de hierro de los depósitos esplénicos. Por lo que se podría emplear la hemojuvelina recombinante como agente terapéutico útil para el tratamiento de la anemia asociada a trastornos crónicos, alteración debida a una elevada expresión de hepcidina⁽³²⁾. Se está trabajando para conseguir sintetizar un anticuerpo anti-hepcidina, por un lado, y lograr la purificación total de la molécula de este complejo péptido hormonal⁽³³⁾. Es necesario avanzar en la investigación de la hepcidina para aclarar la fisiología, el control molecular y la farmacodinámica de ésta

6.-Conclusiones:

El hierro es un nutriente esencial para el organismo, ya que desempeña múltiples funciones, entre las que destaca el transporte de oxígeno en el organismo a través de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Sin embargo, un exceso del mismo es perjudicial para la salud, debido al depósito de este elemento sobre diversos órganos, lo que afecta al correcto funcionamiento de los mismos. Dado que el hierro es un elemento altamente conservado en el organismo y su exceso no se puede eliminar, la función de mantener los niveles de hierro dentro de los valores adecuados recae, fundamentalmente, sobre un péptido hormonal, la hepcidina. Esta hormona peptídica se sintetiza principalmente en el hígado en función de la cantidad de hierro unido a la transferrina que exista en el organismo, aunque su producción también se ve afectada por diversos estímulos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos y por estados de hipoxia. La hepcidina regula la absorción de hierro en el organismo debido a que se une a la ferroportina, transportador de hierro presente en los enterocitos y en los macrófagos,

bloqueándola y evitando así la absorción de hierro a nivel intestinal y la liberación del hierro de los diferentes depósitos celulares.

En resumen, nos encontramos ante un péptido hormonal de reciente descubrimiento, encargado de la regulación del metabolismo del hierro, cuyo defecto determina enfermedades relacionadas con la sobrecarga férrica, mientras que su exceso desemboca en la aparición de patologías originadas por un déficit de hierro.

7.-Bibliografía:

- 1.-Iron. En: Dietary Reference Intakes for: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press. Washington DC 2002.
- 2.- Guyton A, Hall J. Manual del tratado de fisiología médica.9ª ed. McGraw-Hill-interamericana de España, S.A.U. ;2011.
- 3.- Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons J.L. .Hematología clínica. 5ª ed. España: Elsevier; 2006.
- 4.-Wessling-Resnick M. Iron. En: Modern Nutrition in Health and Disease. Edición 11. Editores: Ross C, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore MD USA 2012, pp 176-188.
- 5.-Wallander ML, Leibold EA, Eisenstein RS. Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins Biochem Biophys Acta 2006; 1763: 668-689.
- 6.-Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. Haematologica 2013; 98: 1667-1676.
- 7.- Drysdale JW, Munro HN. Regulation of síntesis and turnover of ferritina in rat liver. Journ Biol Chem 1966; 241: 3630-3637.
- 8.- Beinert H, Kennedy MC. Aconitase, two faced proteína: enzymw andi ron regulatory factor. FASEB J 1993; 7: 1442-1449.
- 9.- Kulaksiz H, Theiligl F, Bachmann S, Gehrke S, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremme W. The iron-regulatory peptide hormone hepcidina: expressin and cellular localization in the mammalian kidney. Journal of Endocrinology 2005; 184: 361-370.

- 10.- Schwarz P, Kubler JA, Strnad P, Muller K, Barth TF, Gerloff A, Feick P, Peyssonnaud C, Vaulont S, Adler G, Kulaksiz H. Hecpidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. Gut 2012; 61(2): 193-201.
- 11.-Urruita P, Aguirre P, Sparza A, Tapia U, Mena NP. Inflammation alters expresión of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem* 2013; 126: 541-549.
- 12.- Audin S, Celik O, Gurates B, Ulas M, Yilmaz M, Kuloglut T, Catanzar Z, Ozercau JH, Kumru S. Concentration of preptin, salusin and hepcidin in plasma and milk of lactating women with and without gestacional diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 49: 123-130.
- 13.- Meynard D, Babbitt JL, Lin HY. The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood* 2014; 123: 168-176.
- 14.-Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica* 2013; 98: 1667-1676.
- 15.- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn M, Donovan A, McVey Ward D. Hecpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin (Fpn) and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093.
- 16.- Ward D, Kaplan J, Ferroportin-mediated iron transport expression and regulation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823(9): 1426-1433.
- 17.- Chung B, Chaston T, Marks J, Kaila S, Sharp PA, Hecpidin decreases iron transport expresión in vivo in duodenum and Spleen and in Vitro in THP-1 macrophages and in intestinal Caco 2 cells. *J Nutr* 2009; 139: 1457-1462.
- 18.- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidina is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110(7): 1037-1044.
- 19.- Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidina. *Blood* 2005; 106: 3979-3984.
- 20.- Ganz T. Hecpidin and its role in regulating systemic iron metabolism . *Hematology* 2006; 29-35.
- 21.- Ganz T. Hecpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117: 4425-4433.
- 22.- Giuliani RA. Hecpidina, hierro, hipoxia e inflamación. *Hematología* 201; 16(2): 100-105.
- 23.- Zwilling BS, Kuhn DE, Wikoff L, Brown D, Lafuse W. Role of Iron in Nramp-1 mediated inhibition of mycobacterial growth. *Infect Immun* 1999; 67: 1386-1382.

- 24.-Zhao N, Zhang A, Enns C. Iron regulation by hepcidina. J Clin Invest 2013; 123(6): 2337-2343.
- 25.- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic Disease. N Engl J Med.2005; 352: 23-1011.
- 26.-Muñoz M, Leal-Noval R, García –Erce JA, Naviera E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. Med Intensiva. 2007; 31: 98-388.
- 27.- Lee R, Bithell T, Foerster J, Athens J, Lukens J, editores. Wintrobe hematología clínica. Vol.2.9ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 1994.
- 28.-Ruiz A, Briceño O, Arteaga-Vizcaino M, Plumacher Z, González M, Quintero M. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. VIATE. Academia Biomédica digital 53: Enero Marzo 2013.
- 29.- Ke Q, Costa M. Hypoxia- induced factor (HIF). Mol Pharmacol 2006; 70: 1469-1480.
- 30.- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? Free Radical Biol Med 2002; 33: 774-797.
- 31.- Del Castillo Rueda A, De Portugal Álvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. An Med Interna. 2003; 20: 6-605.
- 32.-De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. J Clin Invest. 2007; 117: 8-1755.
- 33.-Wagner PW. La hepcidina, la grande dama de hierro. 2006. Disponible en: <http://www.lms-group.com/ITO/Articles/pwagnergrauesp.pdf>